

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 12 FEB 2004

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 P 0 2 3 P 0 3	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 3 / 0 3 6 9 4	国際出願日 (日.月.年) 2 6 . 0 3 . 2 0 0 3	優先日 (日.月.年) 2 9 . 0 3 . 2 0 0 2
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A 6 1 K 3 9 / 4 4 , 3 9 / 2 9 , 4 7 / 4 2 , 4 8 / 0 0 , A 6 1 P 3 5 / 0 0		
出願人(氏名又は名称) 科学技術振興事業団		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>7</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>      </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 1 2 . 0 8 . 2 0 0 3	国際予備審査報告を作成した日 2 9 . 0 1 . 2 0 0 4	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  富永 保	4 C 3 0 3 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |         |        |                      |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐
- 国際出願全体

- ☒ 請求の範囲 17

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 17 は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 17 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条(4)(a)(i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 17 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

発明1：請求の範囲1-17

発明2：請求の範囲18-21

下記文献に記載のように、粒子形成能を有するタンパク質からなる中空ナノ粒子は本願出願時に公知であることから、発明1の技術的特徴は、粒子形成能を有するタンパク質からなる中空ナノ粒子に抗体を提示させる点であり、発明2の技術的特徴は、B型肝炎ウィルス表面抗原タンパク質のpre-S領域を改変する点である。

上記2つ発明の技術的特徴は、互いに同一ではなく、対応するものでもないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。よって、この国際出願には2つの発明が存在する。

文献：WO 01/64930 A1 (科学技術振興事業団) 2001.09.07

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-16, 18-21 に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-16, 18-21 有  
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 11, 19 有  
請求の範囲 1-10, 12-16, 18, 20, 21 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-16, 18-21 有  
請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1 : WO 01/64930 A1 (科学技術振興事業団) 2001.09.07  
文献2 : AHMAD, I. et al, Antibody-mediated specific binding and cytotoxicity of liposome-entrapped doxorubicin to lung cancer cells in vitro, Cancer Res., 1992, Vol.52, No.17, p.4817-4820  
文献3 : WO 96/01126 A1 (IMMUNOMEDICS, INC.) 1996.01.18  
文献4 : WO 94/06929 A1 (MERCK PATENT GMBH) 1994.03.31  
文献5 : EP 706799 A2 (MERCK PATENT GmbH) 1996.04.17  
文献6 : NAKAMURA, Y. et al, Development of novel whole-cell immunoadsorbents by yeast surface display of the IgG-binding domain, Appl. Microbiol. Biotechnol., 2001, Vol.57, No.4, p.500-505

国際調査報告で引用された上記文献1には、生体認識分子が導入されているB型肝炎ウイルス表面抗原タンパク質からなる中空ナノ分子が記載されており(請求項2,5等参照)、該中空ナノ分子に細胞導入物質が内包されること(請求項11参照)、B型肝炎ウイルス表面抗原タンパク質において、肝細胞認識部位がpre-S1領域の3から77アミノ酸残基に含まれていること(第15頁第9-13行参照)、及び、ヒト肝細胞認識部位をコードする遺伝子領域を欠失させ、任意の生体認識分子を粒子表面に提示させ得ることも示されている(第16頁下2行-第17頁第4行等参照)。

同文献2には、ドキソルビシン含有リポソームを癌細胞に特異的に送達する方法として、リポソーム上に抗体を提示する方法が記載されており(Abstract等参照)、リポソームに抗体を結合する方法として、アビジンとビオチンの相互作用を利用することが示されている(第4817頁右欄43-47行参照)。

同文献3には、免疫応答を誘導するために、腫瘍関連抗原等に結合する抗体を含有するワクチンを用いることが記載されている(Claim1参照)。

同文献4には、肺の小細胞癌腫の治療のために、抗体を含有する抗体抱合体を用いることが記載されている(Claim7参照)。

同文献5には、腫瘍細胞に対する抗体と融合するケモカインタンパク質からなる免疫抱合体が記載されており(Claim1参照)、これにより、生体の特異的部位へ上記ケモカインを運搬し得ることが示されている(第3頁第31-32行参照)。

同文献6には、ZZタグを用いることにより、酵母表面に抗体を提示させ得ることが記載されている。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

## &lt;新規性について&gt;

○請求の範囲 1-16, 18-21

請求の範囲 1-16, 18-21 に記載された発明は、上記文献 1-6 に記載されておらず、新規性を有する。

## &lt;進歩性について&gt;

○請求の範囲 1, 2, 5-9, 14-16

本願上記請求の範囲に係る発明と文献 1 に記載の発明を対比すると、本願上記請求の範囲に係る発明においては、生体認識分子が、特定の細胞または組織に対する抗体であることが特定されている点で相違する。

しかしながら文献 2-5 に記載されているように、薬剤又は薬剤運搬体に対して、特定の細胞または組織に対する抗体を結合することにより、該特定の細胞または組織へ、特異的に薬剤を送達させることは広く知られた技術であり、文献 1 における生体認識分子として、これら公知の技術に基づき、特定の細胞または組織に対する抗体を選択することは、当業者が容易になし得た事項と認められる。

そして、その効果も格別とは認められない。

よって、請求の範囲 1, 2, 5-9, 14-16 に記載された発明は、上記文献 1-5 に対して進歩性を有さない。

○請求の範囲 3

文献 6 に記載されているように、ZZ タグを利用することにより、抗体を支持体に結合することは、公知の技術的事項である。

よって、抗体を中空ナノ粒子に結合する手段として、この手法を選択することは、当業者が容易になし得た事項と認められ、その効果も格別とも認められない。

その他の点は上述のとおりである。

よって、請求の範囲 3 に記載された発明は、上記文献 1-6 に対して進歩性を有さない。

○請求の範囲 4

文献 2 に記載されているように、ビオチンとアビジンの相互作用を利用することによって、支持体に抗体を結合することは、公知の技術的事項である。

よって、抗体を中空ナノ粒子に結合する手段として、この手法を選択することは、当業者が容易になし得た事項と認められ、その効果も格別とも認められない。

その他の点は上述のとおりである。

よって、請求の範囲 4 に記載された発明は、上記文献 1-5 に対して進歩性を有さない。

○請求の範囲 10, 12, 13

文献 1 には、B 型肝炎ウイルス表面抗原タンパク質において、肝細胞認識部位が pre-S1 領域の 3 から 77 アミノ酸残基に含まれていることが記載されており、生体認識分子を用いて薬物を輸送するために、ヒト肝細胞認識部位をコードする遺伝子領域を欠失させることも示されている。

目的に応じて、上記肝細胞認識部位の周辺領域においてデリーション部位を調節することは、当業者が適宜なし得た事項であり、その効果も格別とは認められない。

その他の点に関しては上述のとおりである。

よって、請求の範囲 10, 12, 13 に記載された発明は、上記文献 1-6 に対して進歩性を有さない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

○請求の範囲 18, 20, 21

文献1には、B型肝炎ウイルス表面抗原タンパク質において、肝細胞認識部位が p r e - S 1 領域の3から77アミノ酸残基に含まれていることが記載されており、生体認識分子を用いて薬物を輸送するために、ヒト肝細胞認識部位をコードする遺伝子領域を欠失させることも示されている。

目的に応じて、上記肝細胞認識部位の周辺領域においてデリベーション部位を調節することは、当業者が適宜なし得た事項であり、その効果も格別とは認められない。

よって、請求の範囲 18, 20, 21 に記載された発明は、上記文献1に対して進歩性を有さない。

○請求の範囲 11, 19

本願上記請求の範囲に係る発明では、特定領域をデリベーションすることにより、生産量が向上するという顕著な効果が認められる。

よって、請求の範囲 11, 19 に係る発明は、上記文献1-6に対して進歩性を有する。

10/509/249

PCT Application  
PCT/JP2003/003694

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

Applicant's or agent's file reference P023P03	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/003694	International filing date (day/month/year) 26 March 2003 (26.03.2003)	Priority date (day/month/year) 29 March 2002 (29.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/44, 39/29, 47/42, 48/00, A61P 35/00		
Applicant JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 11 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 August 2003 (12.08.2003)	Date of completion of this report 29 January 2004 (29.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

BEST AVAILABLE COPY



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/003694

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP2003/003694

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 17

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 17

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/03694

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to subject matter which does not require international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority, under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/003694

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-16, 18-21.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP 03/03694

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

Inventions 1: claims 1-17

Inventions 2: claims 18-21

As disclosed in the document below, hollow nanoparticles comprising a protein capable of forming particles were known at the priority date of the present application. Therefore, the special technical feature in inventions 1 is the feature of displaying an antibody on hollow nanoparticles comprising a protein capable of forming particles; and the special technical feature of inventions 2 is the feature of improvement of the pre-S region of a hepatitis B virus surface antigen protein.

The aforementioned technical features of the two groups of inventions are not the same or corresponding features and, therefore, these do not constitute a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. There are thus two groups of inventions present in this international application.

Document: WO 01/64930 A (Japanese Science and Technology Corp.), 7 September 2001

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 03/03694

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-16, 18-21	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	11, 19	YES
	Claims	1-10, 12-16, 18, 20, 21	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16, 18-21	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

- Document 1: WO 01/64930 A (Japanese Science and Technology Corp.), 7 September 2001
- Document 2: I. Ahmad *et al*, "Antibody-mediated specific binding and cytotoxicity of liposome-entrapped doxorubicin to lung cancer cells in vitro", *Cancer Res.*, 1992, Vol. 52, No. 17, pp. 4817-4820
- Document 3: WO 96/01126 A1 (Immunomedics Inc.), 18 January 1996
- Document 4: WO 94/06929 A1 (Merck Patent GmbH), 31 March 1994
- Document 5: EP 706799 A2 (Merck Patent GmbH), 17 April 1996
- Document 6: Y. Nakamura *et al.*, "Development of novel whole-cell immunoadsorbents by yeast surface display of the IgG-binding domain", *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2001, Vol. 57, No. 4, pp. 500-505

Document 1 above, cited in the international search report, discloses hollow nanoparticles comprising hepatitis B virus surface antigen protein into which a biorecognition molecule has been introduced (see claims 2 and 5), and indicates that a substance to be introduced

into cells can be enclosed in said hollow nanoparticles (see claim 11), that in hepatitis B virus surface antigen protein the liver cell recognition site is contained in amino acid residues 3 to 77 of the pre-S1 region (see page 15, lines 9-13), and that the region of the gene coding the human liver cell recognition site can be eliminated and an optional biorecognition molecule displayed on the particle surface (see page 16, line 2 from bottom to page 17, line 14).

Document 2, cited in the international search report, discloses a method for transporting doxorubicin-containing liposomes specifically to cancer cells by displaying an antibody on the liposomes (see abstract), and indicates application of the interaction of avidin and biotin as a method for binding the antibody to the liposomes (see page 4817, right column, lines 43-47).

Document 3, cited in the international search report, discloses the use of a vaccine containing an antibody that binds to a tumour-related antigen or the like in order to induce an immune response (see claim 1).

Document 4, cited in the international search report, discloses the use of an antibody conjugate containing an antibody for the therapy of small cell lung cancer (see claim 7).

Document 5, cited in the international search report, discloses immunoconjugates comprising a chemokine fused with an antibody to a tumour cell (see claim 1), and indicates that these enable transportation of the aforementioned chemokine to a specific site in the body (see page 3, lines 31-32).

Document 6 discloses the possibility of displaying an antibody on the surface of a yeast by using a ZZ tag.

## Novelty

Claims 1-16 and 18-21

The inventions set forth in claims 1-16 and 18-21 are not disclosed in documents 1-6 above, and are novel.

## Inventive step

Claims 1, 2, 5-9 and 14-16

Comparing the inventions set forth in the above claims in the present invention and the invention disclosed in document 1, they differ in that the aforementioned claims in the present invention specify that the biorecognition molecule is an antibody to specified cells or tissue.

However, as disclosed in documents 2-5, transport of a drug specifically to specified cells or tissue by binding the drug or the drug carrier with an antibody to said specified cells or tissue is widely known art; and given this known art, a person skilled in the art could easily select an antibody to specified cells or tissue as the biorecognition molecule in document 1.

Moreover, the effects thereof are not considered surprising.

Therefore, the inventions set forth in claims 1, 2, 5-9 and 14-16 do not involve an inventive step in the light of documents 1-5.

## Claim 3

As disclosed in document 6, binding of an antibody to a carrier by employing a ZZ tag is known art.

Therefore, a person skilled in the art could easily select this technique as the means for binding an antibody to the hollow nanoparticles; and the effect thereof is not considered surprising.



The arguments presented previously apply to other features.

The invention set forth in claim 3 thus does not involve an inventive step in the light of documents 1-6.

#### Claim 4

As disclosed in document 2, binding of an antibody to a carrier by applying the interaction between biotin and avidin is known art.

Therefore, a person skilled in the art could easily select this technique as the means for binding an antibody to the hollow nanoparticles; and the effect thereof is not considered surprising.

The arguments presented previously apply to other features.

The invention set forth in claim 4 thus does not involve an inventive step in the light of documents 1-5.

#### Claims 10, 12 and 13

Document 1 mentions that in hepatitis B virus surface antigen protein the liver cell recognition site is contained in amino acid residues 3 to 77 of the pre-S1 region, and also indicates that the region of the gene coding the human liver cell recognition site can be eliminated in order to transport a drug by using a bio-recognition molecule.

Regulation of the site of deletion in the region surrounding the aforementioned liver cell recognition site in accordance with the aforementioned objective is within the ordinary competence of a person skilled in the art, and the effect thereof is not considered surprising.

The arguments presented previously apply to other features.

The inventions set forth in claims 10, 12 and 13 thus do not involve an inventive step in the light of

documents 1-6.

Claims 18, 20 and 21

Document 1 mentions that in hepatitis B virus surface antigen protein the liver cell recognition site is contained in amino acid residues 3 to 77 of the pre-S1 region, and also indicates that the region of the gene coding the human liver cell recognition site can be eliminated in order to transport a drug by using a bio-recognition molecule.

Regulation of the site of deletion in the region surrounding the aforementioned liver cell recognition site in accordance with the aforementioned objective is within the ordinary competence of a person skilled in the art, and the effect thereof is not considered surprising.

The inventions set forth in claims 18, 20 and 21 thus do not involve an inventive step in the light of document 1.

Claims 11 and 19

Owing to the deletion of a specified region, the inventions set forth in the above claims in the present application have the marked effect of raising production.

Therefore, the inventions set forth in claims 11 and 19 involve an inventive step relative to documents 1-6 above.